



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 41 618 A 1**

⑤ Int. Cl. 7:  
**C 07 C 67/307**  
C 07 C 69/63

**Document FP4**  
**Appl. No. 11/568,355**

⑲ Aktenzeichen: 100 41 618.7  
⑳ Anmeldetag: 24. 8. 2000  
㉑ Offenlegungstag: 7. 3. 2002

**DE 100 41 618 A 1**

⑦① Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:  
Müh, Thorsten, Dr. Dipl.-Chem., 51375 Leverkusen, DE;  
Fiedler, Paul, Dr. Dipl.-Chem., 51143 Köln, DE;  
Weintritt, Holger, Dr. Dipl.-Chem., 40764  
Langenfeld, DE; Westerkamp, Winfried, 42389  
Wuppertal, DE; Reinecke, Arndt, Dipl.-Ing., 42781  
Haan, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Fluor-malonsäuredialkylestern  
⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein neues vorteilhaftes Verfahren  
zur Herstellung von  $\alpha$ -Fluor-malonsäuredialkylestern.

**DE 100 41 618 A 1**

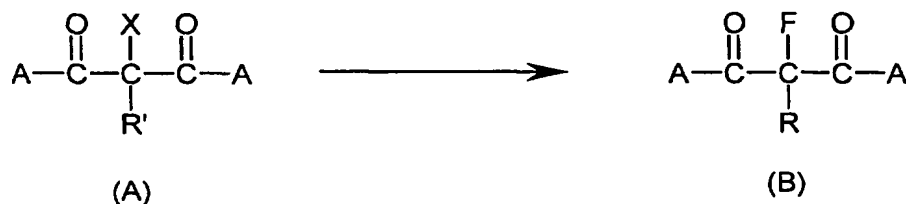
[0001] Die Erfindung betrifft ein neues, vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Fluor-malonsäuredialkylestern.

[0002]  $\alpha$ -Fluor-malonsäuredialkylester sind Zwischenprodukte, die beispielsweise für die Herstellung von  $\alpha$ -Fluor-acrylsäureestern (vgl. EP-A-203 462) verwendet werden können. Ausgehend von  $\alpha$ -Fluor-acrylsäureestern werden hochmolekulare, nicht-kristalline Polymere hergestellt, die transparent sind und Erweichungstemperaturen über 10°C aufweisen.

[0003] Es ist bereits bekannt geworden, dass man  $\alpha$ -Fluor- $\beta$ -ketoester ausgehend von Ethylbromfluoracetat erhalten kann. Dazu wird Ethylbromfluoracetat in einem ersten Reaktionsschritt mit tri-n-Butylphosphin zum entsprechenden Phosphoniumsalz umgesetzt, das anschließend durch Reaktion mit n-Butyllithium bei -78°C in das entsprechende Ylen überführt wird. Nach Acylierung und Verseifung werden  $\alpha$ -Fluor- $\beta$ -ketoester erhalten (vgl. J. Org. Chem. 56, 273-277 (1991)). Ein wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens ist die schwierige Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte, die Mehrstufigkeit des Verfahrens und die notwendige aufwendige Arbeitsweise z. B. bei der Handhabung von Phosphinen und n-Butyllithium, die besondere sicherheitstechnische Maßnahmen und die Durchführung der Reaktion bei tiefen Temperaturen erfordern. Aus diesem Grund ist dieses Verfahren großtechnisch nicht anwendbar.

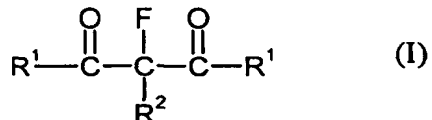
[0004] Kim (vgl. D.Y. Kim, Synthetic Communications 2000, 30 (7), 1205-1212) beschreibt die Herstellung von  $\alpha$ -Fluor- $\beta$ -ketoestern ausgehend 2-Fluor-2-phosphonyl-1,3-dicarbonylverbindungen durch Spaltung der Phosphorkohlenstoffbindungen auf nassem Kieselgel. Dieses Verfahren ist jedoch ebenfalls für großtechnische Verfahren ungeeignet, da die Ausgangsverbindungen teuer sind und da zur Isolation der Produkte große Mengen Kieselgel abfiltriert werden müssen.

[0005] In einem anderen Verfahren (vgl. DE-A-42 37 882) erfolgt die Darstellung von  $\alpha$ -Fluor- $\beta$ -dicarbonylverbindungen der Formel (B) ausgehend von Dicarbonylverbindungen der Formel (A) durch Reaktion mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin bei Temperaturen von 20°C bis 100°C.



[0006] Nachteilig bei diesem Verfahren sind die langen Reaktionszeiten, die zwischen 24 Stunden und 72 Stunden betragen. Ein weiterer Nachteil ist, dass das Produkt nur in Ausbeuten von 60% bis 70% erhalten wird.

[0007] Es wurde nun gefunden, dass man  $\alpha$ -Fluor-malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel (I),

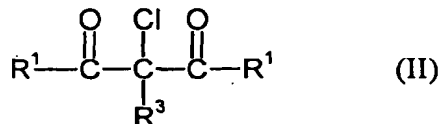


in welcher

$\text{R}^1$  für Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und

$\text{R}^2$  für Wasserstoff oder Fluor steht,

erhält, wenn man eine Dicarbonylverbindung der allgemeinen Formel (II),



in welcher

$\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat und

$\text{R}^3$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin bei Temperaturen von 103°C bis 130°C unter Druck umsetzt.

[0008] In den Verbindungen der Formel (II) steht  $\text{R}^1$  insbesondere für Methoxy oder Ethoxy.

[0009] In den Verbindungen der Formel (II) steht  $\text{R}^1$  besonders bevorzugt für Ethoxy.

[0010] In den Verbindungen der Formel (I) steht  $\text{R}^2$  insbesondere für Wasserstoff.

[0011] Die oben aufgeführten oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Ausgangsverbindungen der Formel (II) als auch entsprechend für die Endprodukte der Formel (I).

[0012] Es ist als ausgesprochen überraschend zu bezeichnen, dass beim erfindungsgemäßen Verfahren, das unter Druck durchgeführt wird,  $\alpha$ -Fluor-malonsäuredialkylester in höheren Ausbeuten und höherer Reinheit erhalten werden als bei dem im Stand der Technik beschriebenen Verfahren, die unter Normaldruck durchgeführt werden, da der Fachmann unter Druck eine partielle Zersetzung und folglich niedrigere Ausbeuten erwartet.

[0013] Das erfindungsgemäße Verfahren weist eine Reihe von Vorteilen auf. So werden  $\alpha$ -Fluor-malonsäuredialkylester schon nach der Hälfte der Reaktionszeit erhalten, die bei bekannten Verfahren üblich ist. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren beträgt die Reaktionszeit 12 Stunden, während bei bekannten Verfahren 24 bis 72 Stunden Reaktionszeit

erforderlich sind (vgl. DE-A 42 37 892). Ein weiterer Vorteil sind die im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren um mindestens 15% höheren Ausbeuten. Daher ist das neue Verfahren insbesondere für die großtechnische Anwendung gut geeignet.

[0014] Die Dicarboxylverbindungen der allgemeinen Formel (II) und alle anderen Ausgangsverbindungen sind gängige Handelsprodukte oder können durch einfache Verfahren aus diesen hergestellt werden.

[0015] Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im Allgemeinen Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Trialkylamine verwendet, die pro Mol Trialkylamin 1 bis 3 Mole Fluorwasserstoff enthalten, vorzugsweise liegt dieses Verhältnis bei 1 : 1 bis 2, besonders bevorzugt bei 1 : 1.

[0016] Als Trialkylamine kommen beispielsweise solche in Frage, die gleiche oder verschiedene Alkylgruppen mit je 1 bis 6 Kohlenstoffatomen enthalten. Bevorzugt sind Trialkylamine mit drei gleichen Alkylgruppen. Besonders bevorzugt ist Triethylamin.

[0017] Die Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Trialkylamin können in situ durch Zudosieren von Triethylamin zu flüssigem Fluorwasserstoff hergestellt werden. Alternativ können die Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Trialkylamin in situ durch Zudosieren von Fluorwasserstoff zu Triethylamin erhalten werden.

[0018] Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von 103°C bis 130°C, vorzugsweise bei Temperaturen von 104°C bis 110°C, besonders bevorzugt bei Temperaturen von 104°C bis 107°C.

[0019] Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen unter erhöhtem Druck (Eigendruck) durchgeführt. Im Allgemeinen arbeitet man bei Drücken von 1,3 bis 9 bar, bevorzugt bei Drücken von 1,3 bis 4 bar.

[0020] Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der  $\alpha$ -Fluormalonsäuredialkylester der allgemeinen Formel (I) setzt man pro Mol Dicarboxylverbindungen der Formel (II) im Allgemeinen pro Mol der Verbindungen der Formel (II) 1 bis 4 Mole des Anlagerungsproduktes, vorzugsweise 3 Mole ein.

[0021] Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im Allgemeinen wie folgt vor: In einem druckdichten Reaktionsbehälter wird das Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an Trialkylamin vorgelegt. Der Reaktionsbehälter wird druckdicht verschlossen und das Reaktionsgemisch auf 103°C bis 130°C erhitzt. Zu diesem werden die Dicarboxylverbindungen der allgemeinen Formel (II) dosiert. Das dabei erhaltene Reaktionsgemisch wird nach erfolgter Zugabe nachgerührt. Es stellt sich ein Druck von 1,3 bis 9 bar ein. Anschließend wird abgekühlt, das Reaktionsgemisch wird entspannt und mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, sauer gewaschen und gegebenenfalls destilliert.

[0022] Die Dosierzeit der Dicarboxylverbindungen der allgemeinen Formel (II) beträgt im Allgemeinen drei bis neun Stunden, insbesondere fünf bis sieben Stunden, besonders bevorzugt 6 Stunden.

[0023] Nach der Dosierung wird das Reaktionsgemisch im Allgemeinen weitere drei bis neun Stunden, insbesondere fünf bis sieben Stunden, besonders bevorzugt weitere sechs Stunden gerührt.

[0024] Das erfindungsgemäße Verfahren wird beispielsweise zur Herstellung von  $\alpha$ -Fluormalonsäuredimethylester verwendet, der beispielsweise als Zwischenprodukt für die Herstellung von  $\alpha$ -Fluor-acrylsäureestern (vgl. EP-A-203 462) verwendet werden kann. Ausgehend von  $\alpha$ -Fluor-acrylsäureestern werden hochmolekulare, nichtkristalline Polymere hergestellt, die transparent sind und Erweichungstemperaturen über 10°C aufweisen. Außerdem können  $\alpha$ -Fluormalonsäurediethylester zur Herstellung von Fluor-substituierten Heterocyclen verwendet werden, die beispielsweise biologisch aktiv oder als Zwischenprodukte für Pflanzenschutzmittel von Interesse sind (vgl. N. Ishikawa, J. Fluorine Chem. 1984, 25, 203, oder EP-A 970 057).

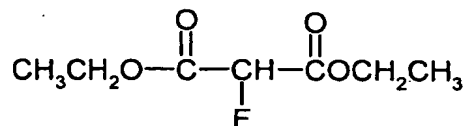
[0025] Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung ist jedoch nicht auf die Beispiele limitiert.

#### Herstellungsbeispiele

##### Beispiel 1

##### Fluormalonsäurediethylester

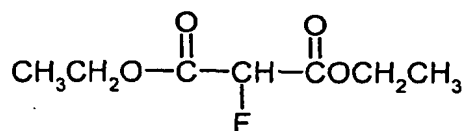
(unter Verwendung von 3 Äquivalenten Triethylamin Hydrofluorid pro Äquivalent Chlormalonester)



[0026] In einem druckfesten Reaktionsbehälter werden 455 g (3,2 mol) des Additionsproduktes von 3,2 mol Triethylamin mit 6,4 mol Fluorwasserstoff vorgelegt und mit weiteren 326 g (3,2 mol) Triethylamin versetzt. Der Reaktionsbehälter wird druckdicht verschlossen und das Reaktionsgemisch auf 105°C erhitzt. Innerhalb von 6 Stunden werden 541 g Chlormalonsäurediethylester (Reinheit 77%; 2,1 mol) bei 105°C über eine Pumpe zudosiert. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 6 Stunden bei 105°C gerührt. Dann wird auf 40°C abgekühlt, der Reaktionsbehälter entspannt und 750 g Wasser zugegeben. Die organische Phase wird mit 150 g 15%iger Schwefelsäure gewaschen. Man erhält 423 g einer Flüssigkeit, die 73% (GC-Fl.) Fluormalonsäurediethylester enthält (Ausbeute: 81%).

## Fluormalonsäurediethylester

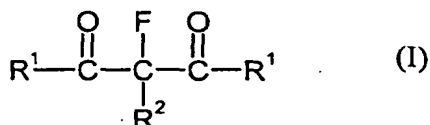
(unter Verwendung von 2 Äquivalenten Triethylamin Hydrofluorid pro Äquivalent Chlormalonester)



[0027] In einem druckfesten Reaktionsbehälter werden 142 g des Additionsproduktes aus 1 mol Triethylamin mit 2 mol Fluorwasserstoff vorgelegt und mit weiteren 102 g (1 mol) Triethylamin versetzt. Der Reaktionsbehälter wird druckdicht verschlossen und das Reaktionsgemisch auf 105°C erhitzt. Innerhalb von 6 Stunden werden 253 g Chlormalonsäurediethylester (Reinheit 77%; 1 mol) bei 105°C über eine Pumpe zudosiert. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 6 Stunden bei 105°C gerührt. Dann wird auf 40°C abgekühlt, der Reaktionsbehälter entspannt und 600 g Wasser zugegeben. Die organische Phase wird mit 100 g 15%iger Schwefelsäure gewaschen. Man erhält 223 g einer dunklen Flüssigkeit, die 74% (GC-ISTD) Fluormalonsäurediethylester enthält (Ausbeute: 92%).

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

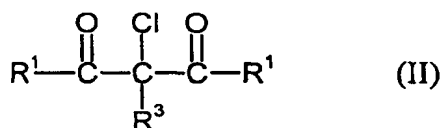


in welcher

R<sup>1</sup> für Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Fluor steht,

**dadurch gekennzeichnet**, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),



in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

mit einem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin bei Temperaturen von 103°C bis 130°C unter Druck umsetzt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formeln (I) und (II) R<sup>1</sup> für Methoxy oder Ethoxy steht.

3. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (I) und (II) R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils für Wasserstoff stehen.

4. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren bei Temperaturen von 103°C bis 110°C durchgeführt wird.

5. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren bei 1,3 bis 9 bar durchgeführt wird.

6. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an ein Trialkylamin pro Mol Trialkylamin 1 bis 3 Mole Fluorwasserstoff enthält.

7. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Trialkylamin um Triethylamin handelt.

8. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man bezogen auf Verbindungen der Formel (II) 1 bis 4 Mol des Anlagerungsproduktes von Fluorwasserstoff an Trialkylamin einsetzt.

9. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man zu dem Anlagerungsprodukt von Fluorwasserstoff an die Dicarbonylverbindungen der allgemeinen Formel (II) innerhalb von drei bis neun Stunden zudosiert.

10. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsgemisch nach der Dosierung 3 bis 9 Stunden nachgerührt wird.